

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Juni 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/051909 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/42**,
A61K 31/404, A61P 9/12, C07K 5/06

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Reussstrasse 22, CH-4054
Basel (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000688

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. November 2004 (15.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
2038/03 28. November 2003 (28.11.2003) CH

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **POGUTTER, Mirko**
[CH/CH]; Spiegelgutstrasse 45, CH-8200 Schaffhausen
(CH). **RUDOLF, Felix** [CH/CH]; Oberstadt 46, CH-8200
Schaffhausen (CH). **BICHSEL, Hans-Ulrich** [CH/CH];
Salen-Reutenen, CH-8507 Hörhausen (CH). **BADER,**
Thomas [DE/CH]; Buchzelgstrasse 78, CH-8053 Zürich
(CH).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING {N-[1-(S)-CARBALKOXY-3-PHENYLPROPYL]-S-ALANYL-2S, 3AR, 7AS-OCTAHYDROINDOL-2-CARBOXYLIC ACID} COMPOUNDS

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON {N-[1-(S)-CARBALKOXY-3-PHENYLPROPYL]-S-ALANYL-2S, 3AR, 7AS-OCTAHYDROINDOL-2-CARBONSÄURE} VERBINDUNGEN

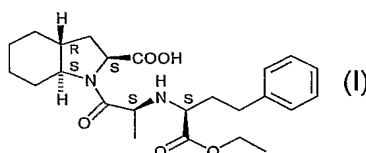
(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing optionally substituted {N-[1-(S)-carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carboxylic acid} and the pharmaceutically acceptable salts thereof. To this end, a racemic mixture of optionally substituted *trans*-octahydroindol-2-carboxylic acid is reacted with the N-carboxyanhydride of {N-[1-(S)-alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanine}, which is optionally substituted on the phenyl ring, in an appropriate inert solvent, and the obtained optionally substituted {N-[1-(S)-carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carboxylic acid}, preferably trandolapril, is subsequently isolated, as well as polymorphous forms A and B of trandolapril.

(57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierter {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, indem man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierter *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}, vorzugsweise Trandolapril, isoliert, sowie polymorphe Formen A und B von Trandolapril.

WO 2005/051909 A1

Verfahren zur Herstellung von {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}verbindungen

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}verbindungen und insbesondere der Verbindung {N-[1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}, welche auch unter dem Namen Trandolapril
10 bekannt ist. Trandolapril ist ein Wirkstoff, der aufgrund der Hemmung des Angiotensin Converting Enzyms (ACE) blutdrucksenkende Eigenschaften besitzt und insbesondere zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz eingesetzt wird. Trandolapril entspricht der Formel (I):
15



Trandolapril

Aus EP 0 084 164 ist die Synthese von Trandolapril bekannt, indem man *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit
20 einer Schutzgruppe verestert und anschliessend mit {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin in einer Peptidkupplung umsetzt. Das erhaltene Produkt wird dann chromatographisch in die Diastereomere aufgetrennt, worauf
25 durch Abspaltung der Schutzgruppe vom entsprechenden Diastereomeren Trandolapril erhalten wird. Dabei liegt die Octahydroindol-2-carbonsäure in der *trans*-Konfiguration vor und wird als Benzyl- oder tert.-Butylester in der racemischen Form oder als enantiomerenreine Verbindung in

- 2 -

die Peptidkupplung eingesetzt. In EP 0 088 341 sowie in der Publikation J. Med. Chem. 1987, 30, 992-998 werden analoge Synthesen von Trandolapril-Diastereomeren beschrieben. Dabei wird von Octahydroindol-2-carbonsäure-
5 ester in der cis-Konfiguration ausgegangen und für die Peptidkupplung neben Dicyclohexylcarbodiimid oder Hydroxybenzotriazol auch Carbonyldiimidazol eingesetzt. Besonders nachteilig ist, dass in den genannten Synthesen jeweils die *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit einer Schutz-
10 gruppe versehen werden muss und eine vorherige Racemat-trennung der als Kupplungskomponente eingesetzten racemischen *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure notwendig ist.

In EP 0 215 335 wird ein Verfahren zur Herstellung von
15 {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin} beschrieben, indem man das N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} mit L-Prolin umsetzt. Dabei wird festgestellt, dass die Umsetzung von N-Carboxyanhydriden keine allgemeine Anwend-
20 barkeit für die kontrollierte und reproduzierbare Herstellung von Heteropeptiden besitzt und nur für die in EP 0 215 335 beanspruchte Erfindung anwendbar ist.

Im vorliegenden Text gelten die folgenden Bezeichnungen:

25 "ECAPPA" bedeutet {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpro-
pyl]-L-alanin}.

"NCA" bedeutet ein N-Carboxyanhydrid.

"ECAPPA-NCA" bedeutet das N-Carboxyanhydrid von ECAPPA.

"rac." bedeutet "racemisch".

30 "rac. *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure" bedeutet ein racemisches Gemisch von *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure.

- 3 -

Es wurde nun gefunden, dass es möglich ist, Trandolapril durch Reaktion von *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure (d.h. ohne Schutzgruppe) mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} reproduzierbar in hoher Ausbeute, ohne störende Nebenreaktionen, herzustellen und anschliessend aus dem Reaktionsgemisch Trandolapril mittels Kristallisation direkt in sehr reiner Form zu gewinnen. Eine chromatographische Diastereomeren-trennung ist nicht nötig. Unter *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure ist hier spezifisch ein racemisches Gemisch von (2S, 3aR, 7aS)-Octahydroindol-2-carbonsäure und (2R, 3aS, 7aR)-Octahydroindol-2-carbonsäure zu verstehen. Analoges gilt jeweils für die beanspruchten substituierten Verbindungen.

Die vorliegende Erfindung stellt einen einfachen Weg zur Verfügung, um als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Trandolapril *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure (ohne Verwendung von Schutzgruppen) und ECAPPA-NCA zu verwenden, ohne dass eine vorgängige Racemattrennung von *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure notwendig ist. Es ist überraschend, dass Trandolapril direkt aus dem Racemat in derart reiner Form durch Kristallisation gewonnen werden kann. Im weiteren verläuft die erfindungsgemässe Reaktion ohne weitere Racemisierung und erlaubt eine wässrige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, d.h. des in der Peptidkupplung verwendeten ECAPPA-NCA-Reaktionsgemisches, zur Zerstörung von überschüssigen Reagenzien, wie beispielsweise Triphosgen und Nebenprodukten, wie dies im weiteren hierin beschrieben ist.

Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Verfügung, das eine Trennung der Diastereomere A1 und B1

- 4 -

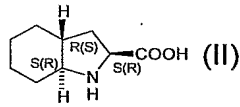
(siehe im weiteren Schema 1) durch Kristallisation erlaubt, so dass bis zur Isolation des gewünschten Diastereomers durch Kristallisation keine Zwischenreinigung erforderlich ist. Dabei können die Diastereomere sowohl
5 nach der Salzbildung (z.B. als Hydrochlorid, siehe im weiteren Verfahren 1) oder vorzugsweise ohne zusätzliche Umwandlung in ein Salz (siehe im weiteren Verfahren 2) durch Kristallisation getrennt werden. Bisher wurden für die Trennung entsprechender diastereomerer Verbindungen
10 technisch schwierig anwendbare chromatographische Methoden beschrieben.

Anschliessend an die Kristallisation des Produktes ist eine schonende Schlämmung in einem geeigneten Medium, wie
15 z.B. in Aceton/Wasser oder in Aceton ausreichend. Die Ausbeuten der Schlämmungen sind sehr hoch und ergeben das Endprodukt in hoher Reinheit. Insgesamt zeichnet sich das erfindungsgemässe Verfahren durch eine technische einfache und schnelle Durchführbarkeit aus.

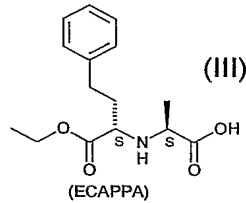
20 Im weiteren wurde gefunden, dass spezifisch Trandolapril in zwei verschiedenen polymorphen Formen kristallisiert und dass diese unterschiedlichen Formen auch unterschiedliche Eigenschaften aufweisen, wie beispielsweise unterschiedliche Bioverfügbarkeiten, Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten, was bei der Herstellung verschiedener Verabreichungsformen entsprechende Vorteile ergibt.
25

- 5 -

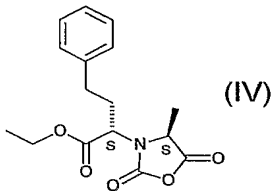
Die erfindungsgemäss zur Verwendung gelangenden Verbindungen entsprechen den folgenden chemischen Formeln:



rac. trans-Octahydroindol-2-carbonsäure
(racemisch = Gemisch aus
(2S, 3aR, 7aS)-Octahydroindol-2-carbonsäure und
(2R, 3aS, 7aR)-Octahydroindol-2-carbonsäure)



(ECAPPA)



(ECAPPA-NCA)

5

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierter {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierter *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxy-carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} isoliert.

20

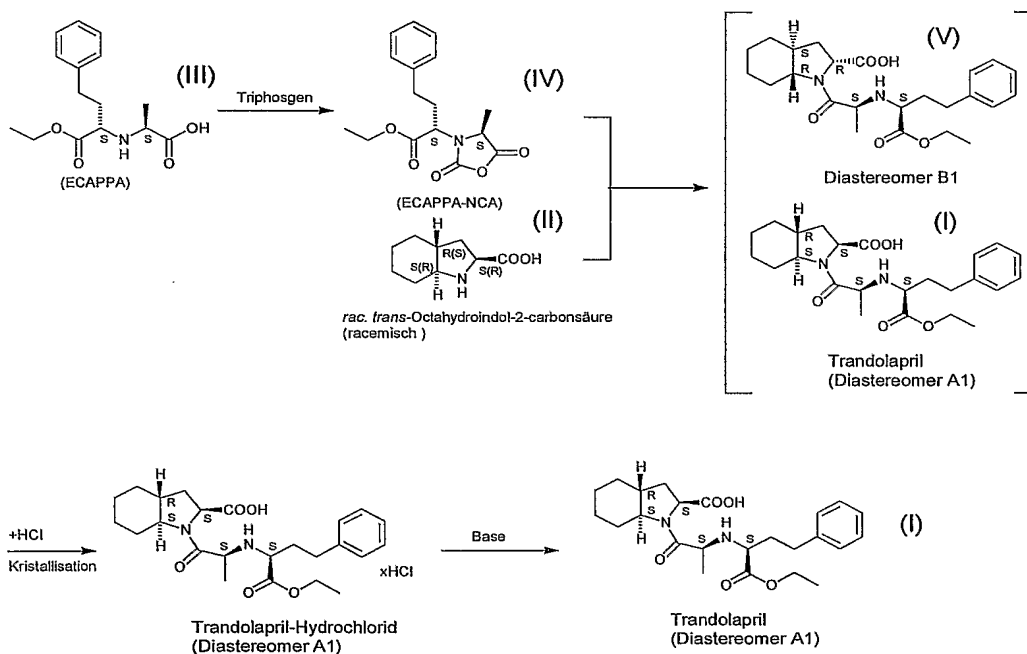
Vorzugsweise isoliert man die Verbindung mittels Kristallisation. Vorzugsweise stellt man die Verbindung {N-[1-S-

- 6 -

Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octa-hydroindol-2-carbonsäure} (Trandolapril) her.

Zur Isolierung der Verbindung mittels Kristallisation kann
 5 man so vorgehen, dass man das erhaltene Diastereomeren-
 gemisch in ein geeignetes Salz umwandelt, beispielsweise in
 das Hydrochlorid, das gewünschte Diastereomersalz kristal-
 lisiert und anschliessend aus diesem die gewünschte Ver-
 bindung, z.B. Trandolapril, freisetzt. Dieses Verfahren
 10 ist hier als Verfahren 1 (dargestellt in Schema 1) be-
 zeichnet. Die derart gewonnene Verbindung kann anschlies-
 send in ein geeignetes Salz umgewandelt werden.

Schema 1: Verfahren 1



15 Vorzugsweise kristallisiert man das gewünschte Diastereo-
 mer aus dem Reaktionsgemisch direkt aus, d.h. ohne vorge-
 hende Salzbildung, so dass man direkt Trandolapril oder
 ein Derivat dieser Verbindung erhält. Dieses bevorzugte

- 7 -

Verfahren ist hierin als Verfahren 2 bezeichnet. Die
derart hergestellte Verbindung kann anschliessend in ein
geeignetes Salz umgewandelt werden. Die als Verfahren 2
bezeichnete Herstellung folgt dem Schema 1, jedoch wird
5 die als Diastereomer A1 bezeichnete Verbindung ohne Salz-
bildung direkt kristallisiert.

Gegebenenfalls substituierte *trans*-Octahydroindol-2-car-
bonsäure und deren racemische Gemische sind an sich be-
10 kannt. Bevorzugt wird die unsubstituierte Carbonsäure und
deren racemische Gemische verwendet. Ebenso ist die Her-
stellung des N-Carboxyanhydrids von {N-[1-(S)-Ethoxycarbo-
nyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, bekannt.

15 Unter der Herstellung von gegebenenfalls substituierten
[N-(1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-
octahydroindol-2-carbonsäure]-Verbindungen sind vorzugs-
weise solche Verbindungen zu verstehen, in welchen "Carb-
alkoxy" (identisch mit "Alkoxycarbonyl") Carbethoxy, Carb-
20 propoxy und Carbbutoxy, vorzugsweise Carbethoxy bedeutet,
und der 3-Phenylpropylrest gegebenenfalls am Phenyl durch
Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, vorzugsweise in ortho-
oder para-Stellung substituiert ist. Vorzugsweise ist der
3-Phenylpropylrest unsubstituiert.

25

Pharmazeutisch annehmbare Salze dieser gegebenenfalls
substituierten {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-
alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sind
insbesondere diejenigen mit Salzsäure, Oxalsäure, Wein-
30 säure, Methylsulfonsäure (Mesylat), Benzolsulfonsäure
(Besylat), sowie die weiteren in der Literatur beschrie-
benen Salze.

- 8 -

Gegebenenfalls substituierte *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure und deren racemische Gemische, sowie die Herstellung von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, sind an sich bekannt. Die Herstellung des N-Carboxyanhydrids (NCA) von ECAPPA ist ebenfalls bekannt.

5 ECAPPA-NCA stellt man beispielsweise her, indem man ECAPPA mit einer Carbonylverbindung, welche geeignete Abgangsgruppen enthält, wie Carbonyldiimidazol, Trichlormethylchlorformat, Phosgen, Diphosgen oder Triphosgen, vorzugsweise mit Triphosgen, umgesetzt.

10

Das erfindungsgemässe Verfahren beginnt mit der Herstellung des N-Carboxyanhydrids in einem inerten organischen Lösungsmittel bei etwa 0-40°C. Dabei erhitzt man {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches

15 gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in Methylenchlorid oder einem andern geeigneten Lösungsmittel, in Gegenwart einer Carbonylverbindung, welche geeignete Abgangsgruppen enthält, vorzugsweise Triphosgen, wobei

20 sich das NCA bildet. Das Lösungsmittel sowie die nicht reagierte Carbonylverbindung werden anschliessend vorzugsweise entfernt. Das verbleibende Produkt kann dann mit *rac.* Octahydroindol-2-carbonsäure zu dem Diastereomeren-

gemisch (A1 und B1, siehe Schema 1) umgesetzt werden. Anschliessend kann das gewünschte Diastereomer A1, vorzugsweise Trandolapril, als Salz z.B. als Hydrochlorid, vorzugsweise ohne Umwandlung in ein Salz, aus dem Gemisch

25 auskristallisiert werden.

30 Die Umsetzung des NCA's von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} mit *rac.* Octahydroindol-2-carbonsäure zu dem Diastereomeren-

gemisch A1 und B1 erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von etwa -20°C

- 9 -

- bis Raumtemperatur, vorzugsweise im Bereich von etwa -20°C bis 0°C, wobei vorzugsweise das NCA von {N-[1-(S)-Alkoxy-carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} einer Suspension von *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure in einem gemischt-wässerigen Lösungsmittelsystem zugegeben wird. Das molare Verhältnis des NCA's, vorzugsweise von ECAPPA-NCA, zu *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure liegt vorzugsweise im Bereich von 1:1 bis 1:1.6, vorzugsweise bei etwa 1:1.3. Dabei wird der Säurewert (pH) während der Reaktion vorzugsweise im basischen Bereich, vorzugsweise im Bereich von pH 9 bis pH 10, gehalten, was durch die gleichzeitige Zugabe einer anorganischen oder organischen basisch reagierenden Verbindung erreicht wird.
- Solche anorganische oder organische basisch reagierende Verbindungen sind beispielsweise Alkalihydroxide, Alkalicarbonat oder Alkalibicarbonat, vorzugsweise von Natrium oder Kalium, oder sekundäre oder tertiäre Amine, wie beispielsweise Dialkylamine wie Dimethylamin, Diethylamin, Trialkylamine wie Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin oder Tributylamin. Auch beispielsweise Pyridin oder quaternäre Ammoniumhydroxide können verwendet werden.

- Gemischtwässrige Lösungsmittelsysteme sind vorzugsweise Gemische von Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Aceton, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Bevorzugt ist Aceton.

- Nach beendigter Reaktion wird das organische Lösungsmittel abdestilliert, wobei man zunächst eine wässrige Lösung erhält, die anschliessend mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem organische Ester, wie z.B. Essigsäuremethylester,

- 10 -

Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise Essigsäureethylester, aufgenommen wird. Dabei werden vorerst die wässrige und die organische Phase mit einer Säure, z.B. durch Einstellen der wässrigen Phase mit
5 einer anorganischen Säure auf einen Säurewert (pH) im Bereich von pH = 4.5-6.0 und anschliessendes Schütteln beider Phasen, auf diesen Säurewert gebracht, wobei dann von der wässrigen Phase abgetrennt und die organische Phase eingeeengt wird. Diese organische Phase enthält nun
10 das gewünschte Umsetzungsprodukt als Diastereomer A1 im Gemisch mit Diastereomer B1, wie dies in Schema 1 gezeigt ist. Die selektive Kristallisation des erhaltenen Produkts, vorzugsweise Trandolapril, aus der organischen Phase kann nun vorgenommen werden.

15 Die selektive Kristallisation wird vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von -5°C bis +30°C durchgeführt. Nachdem die organische Phase das gewünschte Umsetzungsprodukt als Diastereomer A1 im Gemisch mit dem Diastereomer
20 B1 in der Regel im Verhältnis von etwa 1:1 enthält, ist es nötig, das Diastereomer A1 vom Diastereomer B1 zu trennen. Dies kann überraschenderweise durch Kristallisation geschehen.

25 Es wurde gefunden, dass bei der Kristallisation von Trandolapril sowohl als Hydrochlorid (gemäss Verfahren 1) als auch als freie Verbindung (gemäss Verfahren 2) der Wassergehalt des Lösungsmittels eine entscheidende Rolle spielt. So wird beim Verfahren 1 ein Wassergehalt des
30 organischen Lösungsmittels von vorzugsweise im Bereich von 2-4 Gew.-%, vorzugsweise von 2.5-3.5 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 3 Gew.-% verwendet. Dabei kristallisiert das gewünschte Diastereomer A1 in hoher Reinheit aus,

- 11 -

während das Diastereomer B1 weitgehend in Lösung zurück bleibt. Bei niedrigeren Wassergehalten erfolgt eine schlechte oder gar keine Trennung. Bei höheren Wassergehalten ist mit Ausbeuteverlusten zu rechnen.

5

Beim Verfahren 2 wird ein Wassergehalt des organischen Lösungsmittels von vorzugsweise im Bereich von 0.05-4.0 Gew.-%, vorzugsweise von 1.5-3.0 Gew.-%, verwendet. Dabei kristallisiert das gewünschte Diastereomer A1 in überraschend hoher Reinheit aus, während das Diastereomer B1 weitgehend in Lösung zurück bleibt. Bei höheren Wassergehalten ist mit Ausbeuteverlusten zu rechnen, welche aber nicht kritisch sind.

15 Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise einen organischen Ester, wie z.B. Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise Essigsäureethylester.

20 Nach dieser Kristallisation erhält man in der Regel das Diastereomer A1 in einer Reinheit im Bereich von 88.0 Gew.-% bis 98 Gew.-%, wobei die verbleibenden 2-12 Gew.-% überwiegend aus ECAPPA sowie dem Diastereomer B1 bestehen. Eine weitere Reinigung des durch Kristallisation erhaltenen Produkts kann durch Umkristallisation oder vorzugsweise durch Schlämmung in einem organischen Lösungsmittel oder in einem Gemisch eines solchen Lösungsmittels mit Wasser erfolgen. Bevorzugte Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische sind: Aceton/Wasser, Aceton, Aceton/MTBE
25 (Methyl-tert.-butylether), Ethylacetat und Ethylacetat/-MTBE. Dabei werden Reinheiten der Diastereomer A1 mit Aceton/Wasser bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur von praktisch 100% erhalten.
30

- 12 -

Gemäss Verfahren 1 wird zur Isolierung von Diastereomer A1 das Diastereomerengemisch zuerst in ein geeignetes Salz umgewandelt und anschliessend der Kristallisation unterworfen. Geeignete Salze für diesen Zweck sind beispielsweise das Hydrochlorid, Sulfat, Phosphat, sowie andere an sich bekannte Salze. Vorzugsweise verwendet man das Hydrochlorid. Dabei werden vorerst die wässrige und die organische Phase mit einer Säure, z.B. durch Einstellen der wässrigen Phase mit einer anorganischen Säure auf einen Säurewert (pH) im Bereich von pH = 4.5-6.0 und anschliessendes Schütteln beider Phasen, auf diesen Säurewert gebracht, wobei dann von der wässrigen Phase abgetrennt wird. Die organische Phase, vorzugsweise Ethylacetat, enthält nun das gewünschte Umsetzungsprodukt als Diastereomer A1 im Gemisch mit Diastereomer B1. Für die Herstellung des Hydrochlorids leitet man bei 0-20°C HCl-Gas in die organische Phase, worauf sich das Hydrochlorid bildet. Nach Eindampfen der organischen Phase erhält man ein öliges Rohprodukt, das in einem der erwähnten Lösungsmittel, wie Aceton mit dem beschriebenen Wassergehalt, aufgenommen und kristallisiert wird. So wird z.B. Trandolapril-Hydrochlorid aus Aceton/ MTBE (Methyl-tert.-Butylether) kristallisiert.

Die Freisetzung von Trandolapril aus dem Hydrochlorid erfolgt vorzugsweise in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel (z.B. Aceton), wobei durch Zugabe einer Base ein pH = 4.0-6.0 eingestellt wird. Als Base verwendet man vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat. Während der Zugabe der Base bei 0-25°C kann die Kristallisation des Produktes bereits einsetzen. Eine weitere Reinigung des Endprodukts (Trandolapril) kann durch eine Umkristallisation oder vorzugsweise durch eine

- 13 -

Schlämmung in einem organischen Lösungsmittel ev. im Gemisch mit Wasser erfolgen.

5 Neben dem vorgehend beschriebenen Verfahren betrifft die vorliegende Erfindung auch zwei neuen kristalline Formen von Trandolapril. Es wurde gefunden, dass bei der Kristallisation von Trandolapril zwei unterschiedliche kristalline Formen, hierin als Form A und Form B bezeichnet, erhalten werden können.

10

Die kristalline Form A ist durch die folgenden IR- und XRD-Daten charakterisiert (Tabellen 1 und 2) sowie durch die ORTEP-Darstellung der entsprechenden Kristallstrukturanalyse (Abbildung 1 und Tabelle 3).

15

Tabelle 1. IR-Absorptionsbanden der polymorphen Form A von Trandolapril

Wellenlänge (cm ⁻¹)		
3446(m)	1497(m)	1247(m)
3280(m)	1474(sh)	1236(m)
3063(w)	1457(s)	1207(sh)
3028(w)	1434(s)	1194(s)
2994(sh)	1397(m)	1174(sh)
2973(w)	1367(s)	1109 (sh)
2943(m)	1356(sh)	1102 (m)
2881(w)	1340 (w)	1064 (m)
2849(w)	1338 (w)	1024 (m)
1736(s)	1319 (m)	936 (m)
1705(sh)	1311 (m)	795 (m)
1655(s)	1299 (w)	737(m)
1601(w)	1281 (m)	699(m)

20

- 14 -

Tabelle 2. XRD-Daten der polymorphen Form A von Trandolapril

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
7.34	12.07	31
8.88	9.99	8
10.66	8.33	1
11.66	7.63	3
12.3	7.24	20
12.54	7.1	6
12.88	6.92	12
14.58	6.12	18
15.66	5.71	19
16.44	5.45	18
17	5.27	100
17.82	5.04	12
18.2	4.94	11
18.64	4.82	43
19.76	4.56	10
21.08	4.29	30
21.36	4.23	37
21.52	4.2	38
22.1	4.1	25
22.9	3.96	18
23.14	3.92	8
23.54	3.86	7
24.28	3.75	25
25.08	3.64	18
25.94	3.52	18
26.68	3.43	20
27.78	3.31	20
29.38	3.14	18

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

Abbildung 1. Kristallstruktur von Trandolapril (Stereo-ORTEP-Darstellung)

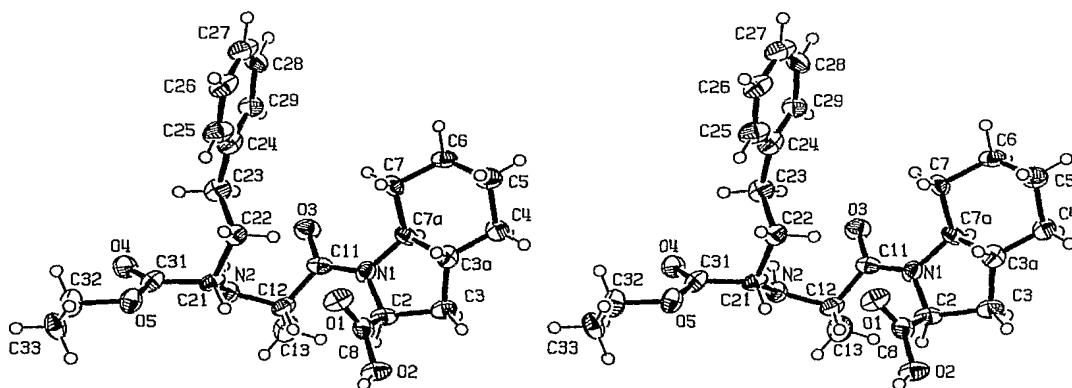


Tabelle 3. Kristalldaten und Strukturparameter von Trandolapril

Identification code	trando
Empirical formula	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₅
Formula weight	430.53
Temperature	160(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, $P2_12_12_1$
Unit cell dimensions	$a = 7.6078(11)$ Å $\alpha = 90$ deg. $b = 15.1017(13)$ Å $\beta = 90$ deg. $c = 20.131(3)$ Å $\gamma = 90$ deg.
Volume	2312.8(5) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.236 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹
F(000)	928
Crystal size	ca. 0.3 x 0.05 x 0.02 mm
Theta range for data collection	2.70 to 24.85 deg.
Limiting indices	$0 \leq h \leq 8$, $0 \leq k \leq 17$, $0 \leq l \leq 22$
Reflections collected / unique	1829 / 1829 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 24.85	79.90%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1829 / 0 / 283
Goodness-of-fit on F^2	0.845
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0733, wR2 = 0.1796
R indices (all data)	R1 = 0.1469, wR2 = 0.2405
Absolute structure parameter	-2(5)
Largest diff. peak and hole	0.218 and -0.241 e.Å ⁻³

Die zweite kristalline Form (Form B) von Trandolapril ist durch folgenden IR- und XRD-Daten charakterisiert

5 (Tabellen 4 und 5):

Tabelle 4. IR-Absorptionsbanden der polymorphen Form B von Trandolapril

Wellenlänge (cm ⁻¹)		
3362(m)	1497(m)	1186(s)
3300(sh)	1455(s)	1166(s)
3004(w)	1444(sh)	1128 (m)
2964(m)	1435(sh)	1093 (m)
2922(m)	1377(m)	1054 (m)
2887(m)	1362(m)	1028 (m)
2862(m)	1345(m)	979 (w)
2847(sh)	1297 (m)	942 (w)
2492(m)	1288 (m)	879 (w)
1954(m)	1281 (sh)	853 (w)
1740(s)	1238 (sh)	826 (m)
1721(sh)	1228 (s)	741(m)
1615(s)	1206 (m)	701(m)

Tabelle 5. XRD-Daten der polymorphen Form B von Trandolapril

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
7.76	11.42	100
9.12	9.73	5
11.12	7.99	30
12.58	7.08	16
13.8	6.46	3
14.9	6.00	25
15.5	5.77	17
15.86	5.64	9
17.44	5.14	30
17.72	5.07	12
18.8	4.78	53
19.94	4.52	28
22.12	4.09	9
23.28	3.90	69
24.18	3.76	11
24.94	3.66	11
25.32	3.61	11
26.56	3.45	8
27.16	3.38	15
28.14	3.27	9
29.02	3.18	20
31.26	2.97	21
32.2	2.89	8

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

- 5 Die stabile kristalline Form A lässt sich durch Kristallisation von Trandolapril aus einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch organischer Lösungsmittel (z.B. Aceton/Cyclohexan) herstellen, wobei das Lösungsmittel

- 17 -

einen Wassergehalt von vorzugsweise höchstens 0.2 Gew.-% (<0.2 Gew.-%) aufweisen soll. In diesem Sinne ist die polymorphe Form A als die wasserfreie Form zu bezeichnen.

- 5 Die stabile polymorphe Form A kann aus der weniger stabilen Form B durch Schlämmung in Aceton gewonnen werden.

- Die kristalline Form B kann insbesondere durch Kristallisation des Trandolaprils aus Wasser oder gemischtwässrigen Systemen bei 0-25°C erhalten werden. Auf diese Weise lässt sich die polymorphe Form B gezielt durch Kristallisation von Trandolapril aus Methanol/Wasser- oder Aceton/Wasser-Gemischen bei 0-25°C herstellen, wobei die Form B einen Wassergehalt im Bereich von 4-4.4 Gew.-% aufweist und als Monohydrat bezeichnet werden kann.
- 10
15

- Die beiden Formen A und B können erfindungsgemäss als therapeutische Wirkstoffe verwendet und zusammen mit einem geeigneten pharmazeutischen Trägermaterial zu einem Medikament verarbeitet werden. Dieses Medikament kann zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten verwendet werden, im Speziellen zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz. Geeignete pharmazeutische Trägermaterialien zur Herstellung von Medikamenten sind dem Fachmann bekannt.
- 20
25

- Die folgenden Beispiele für die Herstellung von Trandolapril und der polymorphen Formen A und B von Trandolapril illustrieren die vorliegende Erfindung ohne ihren Umfang und ihre Anwendung einzuschränken.
- 30

- 18 -

Die XRD-Spektren wurden auf einem Philips ADP1700 Pulverdiffraktometer gemessen bei einer Cu-Bestrahlung von $K_{\alpha 1} = 0.15406$ nm und $K_{\alpha 2} = 0.15444$ und einer Spannung von 40 kV.

5 Beispiel 1 (Herstellung von Trandolapril nach Verfahren 1)

a. Herstellung von ECAPPA-NCA:

61.45 g ECAPPA werden bei 20-30°C in 580 g Methylenchlorid gelöst und bei dieser Innentemperatur mit einer Lösung aus
10 62.32 g Triphosgen in 212 g Methylenchlorid versetzt.
Anschliessend wird das Gemisch 14-16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch im Vakuum (600 bis < 50 mbar) eingeengt und das resultierende gelbe viskose Oel bei 10-20°C in 126.8 g
15 Aceton aufgenommen. Die Lösung wird auf 0-5°C gekühlt und in eine Suspension aus 33.6 g Natriumhydrogencarbonat in 82 g Wasser bei 0-8°C getropft. Nach vollständiger Zugabe wird die zweiphasige NCA-Suspension bei 0-5°C für 30-90 Minuten gerührt.

20

b. Kupplung des ECAPPA-NCA mit *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure:

Eine Suspension aus 33.85 g *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure in 140 g Aceton und 216 g Wasser wird auf 0-
25 5°C gekühlt und mit 1.5 g Triethylamin versetzt (pH = 10.6). Zu dieser Suspension wird bei 0-10°C die vorgehend unter a. hergestellte ECAPPA-NCA-Suspension zugetropft, wobei durch gleichzeitige Zugabe von insgesamt 49.4 g Triethylamin der pH im Bereich 9.0-10.0 gehalten wird. Das
30 Reaktionsgemisch wird anschliessend noch 1 Stunde bei 0-5°C und 1 Stunde bei 20-25°C gerührt, danach filtriert und der Filterkuchen mit 40 g Aceton gewaschen. Aus dem

- 19 -

Filtrat wird das Aceton bei 200 mbar nahezu vollständig entfernt.

5 c. Herstellung von Trandolapril-Hydrochlorid und Trennung der Diastereomere:

Das eingeeengte Filtrat aus Abschnitt b. wird bei 20-25°C in 600 g Essigsäureethylester aufgenommen und mit einer Lösung aus 20.3 g konzentrierter Salzsäure in 20.3 g Wasser bei 15-20°C auf einen pH = 5.0-5.5 eingestellt. Die
10 organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und auf 0-5°C gekühlt. In diese Lösung wird insgesamt 29.17 g HCl-Gas langsam eingeleitet. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das resultierende klare Oel in 320 g Aceton aufgenommen und die Lösung auf
15 55°C erhitzt. In die heisse Lösung werden 640 g MTBE und anschliessend wenig Trandolapril-Hydrochlorid (zum Animpfen) gegeben. Dabei entsteht eine Suspension, die 10 Minuten bei 55°C, 90 Minuten bei 20-25°C und 60 Minuten bei 0-5°C gerührt wird. Die Suspension wird abgesaugt und
20 der Feststoff im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 30.01 g Trandolapril-Hydrochlorid).

d. Freisetzung des Trandolaprils aus dem Hydrochlorid:
Zu einer Lösung aus 30.01 g Trandolapril-Hydrochlorid in
25 240 g Wasser und 60 g Aceton wird bei 20-25°C eine Lösung aus 4.72 g Natriumhydrogencarbonat in 89.05 g Wasser gegeben. Der pH-Wert der Lösung beträgt dann ca. 4.5. Die dabei entstehende Suspension wird 1 Stunde bei 20-25°C anschliessend 1 Stunde bei 0-5°C gerührt und danach
30 filtriert. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 23.04 g).

- 20 -

e. Reinigung des Trandolapriils:

23.04 g Trandolapril werden in 147 g Aceton zunächst 20 Minuten bei 20-25°C, danach 1 Stunde bei 0-5°C gerührt.

Nach der Filtration wird der Feststoff mit Aceton

- 5 gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 21.93 g; HPLC-Reinheit: $\geq 99.9\%$).

Beispiel 2 (Herstellung von Trandolapril nach Verfahren 2)

- 10 a. Herstellung von ECAPPA-NCA:

30.73 g ECAPPA werden bei 20-30°C in 264 g Methylenchlorid gelöst und bei dieser Innentemperatur mit einer Lösung aus 31.16 g Triphosgen in 132 g Methylenchlorid versetzt. Anschließend wird das Gemisch 14-16 Stunden unter Rückfluss

- 15 erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch im Vakuum (600 bis 100 mbar) eingeeengt und das resultierende gelbe viskose Öl bei 10-20°C in 64 g Aceton aufgenommen. Die Lösung wird auf 0-5°C gekühlt und in eine Suspension aus 16.8 g Natriumhydrogencarbonat in 41 g Wasser bei 0-
20 10°C getropft. Nach vollständiger Zugabe wird die zweiphasige NCA-Suspension bei 0-5°C für 30-90 Minuten gerührt.

b. Kupplung des ECAPPA-NCA mit *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure:

- 25 Eine Suspension aus 16.92 g *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure in 56 g Aceton und 86 g Wasser wird bei 20-25°C gerührt und mit 0.5 g Triethylamin versetzt (pH = 9.65). Zu dieser Suspension wird bei 20-25°C die unter a.
30 hergestellte (0-5°C kalte) ECAPPA-NCA-Suspension zuge-
tropft, wobei durch gleichzeitige Zugabe von insgesamt 28.16 g Triethylamin der pH im Bereich 9.0-9.7 gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend noch 2 Stun-

- 21 -

den bei 20-25°C gerührt, danach filtriert und der Filterkuchen mit 20 g Aceton gewaschen. Aus dem Filtrat wird das Aceton bei 200-100 mbar nahezu vollständig entfernt.

5 c. Trennung der Diastereomere und Isolierung von Trandolapril:

Das eingeeengte Filtrat aus Abschnitt b. wird bei 20-25°C in 240 g Essigsäureethylester aufgenommen und mit einer Lösung aus 10.15 g konzentrierter Salzsäure in 10.5 g
10 Wasser bei 20-25°C auf einen pH = 5.0-5.5 eingestellt. Nach der Phasentrennung wird aus der organischen Phase 50-70 g Essigsäureethylester bei 120-160 mbar abdestilliert. Anschliessend wird die organische Phase mit wenig Trandolapril angeimpft und auf 0-5°C gekühlt. Die Suspension wird
15 2-3 Stunden bei 0-5°C gerührt, filtriert und der Feststoff mit Essigsäureethylester gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum werden 17.23 g Feststoff erhalten.

d. Erste Reinigung des Trandolaprils in Wasser/Aceton:
20 17.23 g Trandolapril-Rohprodukt aus Abschnitt c. werden in 80 g Wasser und 63.3 g Aceton zunächst 1 Stunde bei 20-25°C, danach 1 Stunde bei 0-5°C gerührt. Nach der Filtration wird der Feststoff mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 13.97 g; HPLC-Reinheit: 99.9%).

25

e. Zweite Reinigung des Trandolaprils in Aceton:
13.97 g Trandolapril aus Abschnitt d. werden in 81.3 g Aceton zunächst 20 Minuten bei 20-25°C, danach 1-1.5 Stunden bei 0-5°C gerührt. Nach der Filtration wird der
30 Feststoff mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 13.51 g; HPLC-Reinheit: >99.9%).

- 22 -

Beispiel 3 (Herstellung der polymorphen Form A von Trandolapril)

Eine Lösung aus 1.00 g Trandolapril in 60 ml Aceton wird bei 0-5°C zu 180 ml Cyclohexan gegeben. Nach einsetzender
5 Kristallisation wird die Suspension noch 1 Stunde bei 0-5°C gerührt und anschliessend filtriert. Das Feuchtprodukt wird im Vakuum bei 35°C getrocknet. Man erhält die Form A in einer Ausbeute von 0.65 g).

10 Beispiel 4: (Herstellung der polymorphen Form A von Trandolapril)

Die polymorphe Form B von Trandolapril wird, wie in Beispiel 1, Abschnitt e) und in Beispiel 2, Abschnitt e) beschrieben, in Aceton aufgeschlämmt, wobei sich die Form
15 B vollständig in die polymorphe Form A umwandelt.

Beispiel 5 (Herstellung der polymorphen Form B von Trandolapril)

1.00 g Trandolapril wird in 8 ml Methanol gelöst. Die
20 Lösung wird anschliessend bei 0-5°C zu 40 ml Wasser gegeben, das wenig Trandolapril der Form B enthält. Nach einsetzender Kristallisation wird die Suspension bei 0-5°C 2-3 Stunden gerührt und anschliessend filtriert. Das Produkt wird bei 40°C während 12 Stunden im Vakuum getrocknet. Man
25 erhält Trandolapril in der polymorphen Form B (Ausbeute: 0.93 g).

Beispiel 6 (Herstellung der polymorphen Form B von Trandolapril)

30 Eine Lösung aus 1.00 g Trandolapril in 60 ml Aceton wird bei 0-5°C in 300 ml Wasser gegeben, das zuvor mit wenig Trandolapril der Form B versetzt wurde. Die Lösung wird bei dieser Innentemperatur bis zur einsetzenden Kristalli-

- 23 -

sation gerührt (5-6 Stunden) und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die Suspension wird danach filtriert und der Feststoff bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält Trandolapril in der polymorphen Form B in einer Ausbeute
5 von 0.29 g.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierten {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-
5 2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierten *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxy-carbonyl-3-phenyl-
10 propyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}
15 isoliert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung mittels Kristallisation isoliert.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung {N-[1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} (Trandolapril) herstellt.
- 25 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man das erhaltene Diastereomergemisch in ein geeignetes Salz umwandelt, vorzugsweise das Hydrochlorid, Sulfat oder Phosphat, vorzugsweise in das Hydrochlorid, das gewünschte Diastereomersalz kristal-
30 lisiert und anschliessend aus diesem die gewünschte Verbindung, vorzugsweise, z.B. Trandolapril, freisetzt und die derart gewonnene Verbindung gegebenenfalls anschliessend in ein geeignetes Salz umwandelt.

- 25 -

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man gewünschte Diastereomer, vorzugsweise Trandolapril, direkt aus dem Reaktionsgemisch kristallisiert und gegebenenfalls anschliessend die Verbindung in ein geeignetes Salz umwandelt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man gegebenenfalls substituierte [N-(1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure]-Verbindungen herstellt, in welchen "Carbalkoxy" Carbethoxy, Carbpropoxy oder Carbbutoxy, vorzugsweise Carbethoxy bedeutet, und der 3-Phenylpropylrest gegebenenfalls am Phenyl durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, vorzugsweise in ortho- oder para-Stellung substituiert und vorzugsweise unsubstituiert ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein pharmazeutisch annehmbares Salze herstellt, vorzugsweise ein Salz mit Salzsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Methylsulfonsäure, Benzolsulfonsäure.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des NCA's von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} mit *rac.* Octahydroindol-2-carbonsäure bei einer Temperatur im Bereich von etwa -20°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise im Bereich von etwa -20°C bis 0°C, vornimmt, wobei vorzugsweise das NCA von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} einer Suspension von *rac. trans*-Octahydro-

- 26 -

indol-2-carbonsäure in einem gemischtwässrigen Lösungsmittelsystem zugegeben wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass
5 das molare Verhältnis des NCA's zu *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure, im Bereich von 1:1 bis 1:1.6, vorzugsweise bei etwa 1:1.3, liegt, und der Säurewert (pH) während der Reaktion im basischen Bereich, vorzugsweise im Bereich von pH 9 bis pH 10, gehalten wird.

10

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als gemischtwässriges Lösungsmittelsystem Gemische von Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, Dioxan oder Tetra-
15 hydrofuran, vorzugsweise Aceton, verwendet wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kristallisation bei einer Temperatur im Bereich von -5°C bis +30°C durchführt, wobei
20 bei der Kristallisation des Salzes der Wassergehalt des organischen Lösungsmittels im Bereich von 2-4 Gew.-%, vorzugsweise von 2.5-3.5 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 3 Gew.-% liegt und bei der Kristallisation des Diastereomers A1 der Wassergehalt des organischen Lösungsmittels im
25 Bereich von 0.05-4.0 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 1.5-3.0 Gew.-%, liegt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel einen organischen
30 Ester, vorzugsweise Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise Essigsäureethylester, verwendet.

- 27 -

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass man das durch Kristallisation erhaltene Produkt durch Umkristallisation oder durch Schlämmung in einem organischen Lösungsmittel oder in
5 einem Gemisch eines solchen Lösungsmittels mit Wasser, vorzugsweise in Aceton/Wasser, Aceton, Aceton/MTBE, Ethylacetat oder Ethylacetat/MTBE, reinigt.

14. Kristalline polymorphe im wesentlichen wasserfreie
10 Form A von Trandolapril gekennzeichnet durch die in Tabelle 2 aufgeführten XRD-Daten.

15. Kristalline polymorphe wasserhaltige Form B von Trandolapril gekennzeichnet durch die in Tabelle 5 aufgeführten XRD-Daten und dadurch, dass diese Form B einen Wassergehalt im Bereich von 4-4.4 Gew.-% aufweist.

16. Verfahren zur Herstellung der polymorphen Form A nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass man Trandolapril aus einem organischen Lösungsmittel oder einem
20 Gemisch organischer Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton/-Cyclohexan, kristallisiert.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet,
25 dass das Lösungsmittel einen Wassergehalt von höchstens 0.2 Gew.-% (<0.2 Gew.-%) aufweist.

18. Verfahren zur Herstellung der polymorphen Form B nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass man Trandolapril aus Wasser oder gemischtwässrigen Systemen bei
30 0-25°C, vorzugsweise aus Methanol/Wasser- oder Aceton/Wasser-Gemischen bei 0-25°C, kristallisiert.

- 28 -

19. Verwendung der Form A nach Anspruch 14 und der Form B nach Anspruch 15 als therapeutische Wirkstoffe, vorzugsweise zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung von Bluthochdruck und
- 5 Herzinsuffizienz.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/42 A61K31/404 A61P9/12 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 084 164 A (HOECHST AG) 27 July 1983 (1983-07-27) cited in the application	14-19
A	example 42	1, 19
A	EP 0 215 335 A (KANEKAFUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 25 March 1987 (1987-03-25) cited in the application page 4	1, 14-16, 18, 19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2005

Date of mailing of the international search report

18/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederren, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

CH2004/000688

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 19 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH2004/000688

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0084164	A	27-07-1983	DE 3151690 A1	07-07-1983
			DE 3210701 A1	06-10-1983
			AR 247571 A1	31-01-1995
			AT 25244 T	15-02-1987
			AT 47838 T	15-11-1989
			AU 559140 B2	26-02-1987
			AU 9193182 A	07-07-1983
			BG 60936 B2	28-06-1996
			CA 1206478 C	24-06-1986
			CA 1341296 C	25-09-2001
			CA 1206478 A2	24-06-1986
			CS 9104095 A3	15-04-1992
			DE 3275293 D1	05-03-1987
			DE 3280014 D1	14-12-1989
			DK 119992 A	28-09-1992
			DK 576782 A	30-06-1983
			EP 0084164 A2	27-07-1983
			EP 0170775 A1	12-02-1986
			ES 8308850 A1	16-12-1983
			ES 8402271 A1	16-04-1984
			FI 824474 A ,B,	30-06-1983
			FI 883456 A ,B,	21-07-1988
			GR 78413 A1	27-09-1984
			HK 74989 A	22-09-1989
			HU 194278 B	28-01-1988
			HU 194167 B	28-01-1988
			IE 56170 B1	08-05-1991
			IE 55867 B1	14-02-1991
			IL 67572 A	18-08-1992
			JP 1301695 A	05-12-1989
			JP 1301659 A	05-12-1989
			JP 1878419 C	07-10-1994
			JP 6004586 B	19-01-1994
			JP 1879559 C	21-10-1994
			JP 5087504 B	16-12-1993
			JP 58118569 A	14-07-1983
			KR 8903424 B1	20-09-1989
			LU 88263 A9	03-02-1994
			MA 19672 A1	01-07-1983
			MX 9203413 A1	01-08-1992
			NL 930048 I1	01-09-1993
			NO 824394 A ,B,	30-06-1983
			NO 832741 A ,B,	30-06-1983
			NZ 202903 A	08-01-1988
			NZ 214877 A	08-01-1988
			PH 18918 A	06-11-1985
			PH 19771 A	27-06-1986
			PT 76052 A ,B	01-01-1983
			SG 1389 G	02-06-1989
			US 4933361 A	12-06-1990
EP 0215335	A	25-03-1987	JP 1833955 C	29-03-1994
			JP 62048696 A	03-03-1987
			CA 1329445 C	10-05-1994
			DE 3687103 D1	17-12-1992
			DE 3687103 T2	25-03-1993
			EP 0215335 A2	25-03-1987
			ES 2000880 A6	16-03-1988

Information on patent family members

PCT/CH2004/000688

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0215335 A		US 4716235 A	29-12-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000688

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/42 A61K31/404 A61P9/12 C07K5/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 084 164 A (HOECHST AG) 27. Juli 1983 (1983-07-27) in der Anmeldung erwähnt	14-19
A	Beispiel 42	1, 19
A	EP 0 215 335 A (KANEKAFUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 25. März 1987 (1987-03-25) in der Anmeldung erwähnt Seite 4	1, 14-16, 18, 19

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Februar 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/02/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diederer, J

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl der Anspruch 19 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000688

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0084164 A	27-07-1983	DE 3151690 A1	07-07-1983
		DE 3210701 A1	06-10-1983
		AR 247571 A1	31-01-1995
		AT 25244 T	15-02-1987
		AT 47838 T	15-11-1989
		AU 559140 B2	26-02-1987
		AU 9193182 A	07-07-1983
		BG 60936 B2	28-06-1996
		CA 1206478 C	24-06-1986
		CA 1341296 C	25-09-2001
		CA 1206478 A2	24-06-1986
		CS 9104095 A3	15-04-1992
		DE 3275293 D1	05-03-1987
		DE 3280014 D1	14-12-1989
		DK 119992 A	28-09-1992
		DK 576782 A	30-06-1983
		EP 0084164 A2	27-07-1983
		EP 0170775 A1	12-02-1986
		ES 8308850 A1	16-12-1983
		ES 8402271 A1	16-04-1984
		FI 824474 A ,B,	30-06-1983
		FI 883456 A ,B,	21-07-1988
		GR 78413 A1	27-09-1984
		HK 74989 A	22-09-1989
		HU 194278 B	28-01-1988
		HU 194167 B	28-01-1988
		IE 56170 B1	08-05-1991
		IE 55867 B1	14-02-1991
		IL 67572 A	18-08-1992
		JP 1301695 A	05-12-1989
		JP 1301659 A	05-12-1989
		JP 1878419 C	07-10-1994
		JP 6004586 B	19-01-1994
		JP 1879559 C	21-10-1994
		JP 5087504 B	16-12-1993
		JP 58118569 A	14-07-1983
		KR 8903424 B1	20-09-1989
		LU 88263 A9	03-02-1994
		MA 19672 A1	01-07-1983
		MX 9203413 A1	01-08-1992
		NL 930048 I1	01-09-1993
		NO 824394 A ,B,	30-06-1983
		NO 832741 A ,B,	30-06-1983
		NZ 202903 A	08-01-1988
		NZ 214877 A	08-01-1988
		PH 18918 A	06-11-1985
		PH 19771 A	27-06-1986
		PT 76052 A ,B	01-01-1983
		SG 1389 G	02-06-1989
		US 4933361 A	12-06-1990
EP 0215335 A	25-03-1987	JP 1833955 C	29-03-1994
		JP 62048696 A	03-03-1987
		CA 1329445 C	10-05-1994
		DE 3687103 D1	17-12-1992
		DE 3687103 T2	25-03-1993
		EP 0215335 A2	25-03-1987
		ES 2000880 A6	16-03-1988

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/CH2004/000688

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Januar 2004)